



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Neurorehabilitation

Luft, A R

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-87520>

Book Section

Originally published at:

Luft, A R (2010). Neurorehabilitation. In: Steiner, T; Diener, H C; Hermann, D. Vaskuläre Neurologie: zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 309-314.

6.4 Neurorehabilitation

Andreas R. Luft, Zürich

Ein ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall führt bei 70-80% der Patienten zu einer Hemiparese. Nur 10% der Patienten erholen sich davon komplett, bei den übrigen Personen bleibt eine Behinderung variabler Ausprägung (Gresham et al., 1998). Andere Funktionsdefizite wie Sprach-, Sprech- und kognitive Störungen, Hirnnervenausfälle oder Sehstörungen treten in dieser Reihenfolge weniger häufig auf. Die individuelle Ausprägung der Defizite erfordert ein maßgeschneidertes und multimodales Therapieprogramm, das über lange Zeit – meist länger als standardmäßig angeboten und von den Krankenkassen vergütet – verfolgt werden muss.

Während seiner Erkrankung trifft der Patient häufig Ärzte, Therapeuten und Pflegenden, die unterschiedliche Auffassungen von Versorgung, Prävention, Rehabilitationsfähigkeit und Erholung haben. Das Wirrwarr der Auffassungen verwirrt den Patienten, der sich letztendlich allein gelassen fühlt. Fehlt ihr oder ihm dann die Motivation und Eigeninitiative zu weiterer Therapie, so kommt es häufig zu einem Verlust von Lebensqualität. Und das obwohl man weiß, dass rehabilitative Therapien auch viele Jahre nach einem Schlaganfall noch wirken können (Luft et al., 2008).

6.4.1 Phasenmodell der neurologischen Rehabilitation

Zur Einschätzung des Pflege- und Rehabilitationsbedarfs in der Planung der Rehabilitation wird ein **Phasenmodell** verwendet (Abb. 1). Die Phasen entsprechen dem typischen Verlauf einer Behandlung und Rehabilitation eines hirnverletzten Patienten. **Phase A** beschreibt die **Akuttherapie**, bestehend aus Thrombolyse, interventioneller Revaskularisation, Operation, Sekundärprävention in der Akutphase (z.B. mit Azetylsalicylsäure oder Heparin), die Vermeidung und Behandlung von Komplikationen (z.B. Aspirationspneumonie, Hirndruck durch postischämische Schwellung). **Phase B** entspricht der **Frührehabilitation**, die methodisch unscharf von Phase A abgegrenzt ist: ein solches Beispiel ist die Schluckdiagnostik zur Vermeidung von Aspirationspneumonien, die meist kombiniert mit Schluck- und logopädischem Training eingesetzt wird. Die Stroke Unit als dedizierte Spezialstation mit einem speziell ausgebildetem Team an Ärzten, Therapeuten und Pflegekräften kombiniert die Behandlungen der Phasen A und B.

Merke: Bislang **ungeklärt** ist der optimale **Zeitpunkt** für den **Beginn von Übungstherapien** in der Akutphase. Nach vereinzelten tierexperimentellen Hinweisen, dass allzu frühes Training die Hirnverletzung verschlechtern könnte (Schallert et al., 2003) gibt es nun Hinweise, dass gerade in der Frühphase das Gehirn besonders lern- und erholungsfähig ist. Die ischämische Läsion induziert in ihrer Umgebung die Expression von plastizitätsfördernden Genen. Plastizität von Nervenzellen ist ein Mechanismus, der zur Erholung von Hirnfunktionen beitragen kann (Carmichael, 2006).

In **Phase C** (seltener schon in Phase B) wechselt der Patient typischerweise in eine Klinik mit Schwerpunkt Neurorehabilitation. Hier werden rehabilitative Therapien defizitorientiert fortgeführt, mit dem Ziel **alltagsrelevante Funktionen wiederherzustellen**. Gelingt dies nicht oder unvollständig, so wird der Patient mit Hilfsmitteln ausgestattet und lernt diese zu verwenden. Das soziale Umfeld, in das der Patient entlassen werden soll wird optimiert, z.B. durch Schulung, Einsatz von ambulanten Pflegediensten etc. **Phase D** unterscheidet sich von Phase C nur in Bezug auf den Pflegeaufwand; der Patient in Phase D ist weitgehend selbständig. **Phase E** dient der beruflichen Wiedereingliederung oder Umschulung mit dem Ziel, die prämorbid Lebensweise soweit wie möglich wieder herzustellen.

Phase F bezeichnet den Verweilzustand, in dem, je nach Grad der Behinderung, unterschiedlicher Unterstützungs- oder Pflegeaufwand notwendig ist. Für Schlaganfallgeschädigte ist Phase F eng mit der Sekundärprävention zum Vorbeugen weiterer Insulte verbunden.

Ischämische und hämorrhagische Insulte treten überwiegend bei älteren Menschen auf. In der Praxis rücken bei dieser Patientengruppe die Fragestellungen der Phase F häufig in den Vordergrund. Das Konzept der Phase F, die *per definitionem* den Residualzustand akzeptiert, ist vor der Tatsache, dass die Erholungsfähigkeit des Gehirns zu keinem Zeitpunkt endet, nicht zu halten.

Abb. 1: Phasenmodell der Rehabilitationsbehandlung.

	Phase A	Phase B	Phase C/D	Phase E	Phase F
Ziel	Akuttherapie, Minimierung der Hirnverletzung, Vermeiden von Komplikationen, Vitalparameter Sekundärprävention	Frührehabilitation, Vermeiden von Komplikationen, Wiederherstellung basaler Funktionen (Schlucken, Blasenfunktion, Atmung) Sekundärprävention	Rehabilitation wichtiger und alltagsrelevanter motorischer, sprachlicher und kognitiver Funktionen, Hilfsmittelversorgung Sekundärprävention	Berufliche und soziale Wiedereingliederung, Hilfsmittelversorgung	Residualzustand Pflege Auch zu diesem Zeitpunkt ist noch Besserung möglich!
Ort	Akutklinik	Akutklinik, Rehabilitationsklinik	Rehabilitationsklinik, ambulante Rehabilitationseinrichtung	Rehabilitationsklinik, ambulante Rehabilitationseinrichtung	Häusliche Pflege, Pflegeheim
Dauer	Stunden bis Tage	Tage bis Wochen	Wochen bis Monate	Monate bis ein Jahr	dauerhaft

6.4.2 Rehabilitation motorischer Defizite

Die Rehabilitation motorischer Fähigkeiten hat hohe Relevanz für die Aktivitäten des täglichen Lebens. Umgekehrt wird als Ziel rehabilitativer Interventionen oft die Wiederherstellung bestimmter Alltagsfertigkeiten definiert, z.B. Essen, Anziehen, Waschen.

Um diese Fertigkeiten zu rehabilitieren, greifen verschiedene Interventionen an verschiedenen Stellen des motorischen Systems an. Der motorische Kortex (primär-motorischer Kortex, prämotorischer Kortex, supplementär-motorische Area, Zingulum) zeigen in der Erholungsphase nach einem Schlaganfall Anpassungsvorgänge, die, interpretiert als kortikales Lernen, für die Erholung verantwortlich sein könnten.

Kortikale Anpassungsvorgänge zu **induzieren** und zu **stimulieren**, ist Grundlage aller Therapien, die auf aktiven, repetitiven und aufgabenorientierten Bewegungen basieren. Aktuell gibt es kein allgemein akzeptiertes und verbreitetes Behandlungsprotokoll. Eine Vielzahl von Verfahren erscheinen wirksam, jedoch sprechen manche Patienten nicht auf die einzelne Therapien an (Luft et al., 2004). Welche Charakteristika einen Patienten für die eine oder andere Therapie prädestinieren, ist ungeklärt. Beispiele für Therapien sind aufgabenorientiertes Training mit einer Handorthose (Farrell et al., 2007), bilaterales Armtraining mit rhythmischem Taktgeber (Whitall et al., 2000), aufgabenorientierte Programme aus Einzelübungen (Higgins et al., 2006), aufgabenorientiertes Krafttraining (Yang et al., 2006), intensives Balancetraining (Vearrier et al., 2005), aufgabenorientiertes Gangtraining (Salbach et al., 2005) und

Laufbandtraining. Laufbandtraining könnte nicht nur kortikale, sondern auch subkortikale Anpassungsvorgänge in Hirnstamm und Kleinhirn induzieren und so alternative Lokomotionsnetzwerke rekrutieren (Luft et al., 2008).

Neben dem aufgabenorientiertem Training verfolgt die **Constraint induced movement therapy** (CIMT) ebenso den Ansatz, kortikale Anpassungsvorgänge zu induzieren. Die grundlegende Idee ist, dass der Patient wegen der Behinderung die Extremität weniger benutzt und dass diese gelernten Nichtbenutzung zu schlechten, „maladaptiven“ Anpassungsvorgängen im Kortex führt, die das Bewegungsdefizit verschlechtern. Die CIMT umfasst auch Elemente des aufgabenorientierten Trainings, ist aber mehr: Durch Immobilisation des gesunden Armes wird ein Anreiz zur vermehrten Nutzung der paretischen Seite für etwa 8 Stunden pro Tag geschaffen (**Forced use**). Zudem erhalten die Patienten zwei Stunden pro Tag Physiotherapie. Dabei versucht der Therapeut alltagsrelevante Fertigkeiten schrittweise anzutrainieren (**Shaping**), eine Technik, die auch dem Gesunden hilft, neue Bewegungsabläufe zu lernen.

Merke: CIMT, also die Kombination aus Forced use und Shaping, kombiniert über zwei Wochen angeboten, waren in einer großen randomisierten multizentrischen Studie bei subakuten Schlaganfallpatienten deutlich wirksamer als Standardtherapie (Wolf et al., 2006).

Neben dem genauen und individuell angepassten Trainingsregime ist bislang unklar, wie intensiv und wie lange man trainieren muss. Die Gesamtdauer der Rehabilitation ist meist von der Krankenkasse limitiert. Wie häufig trainiert wird bleibt im Ermessen des Therapeuten. Intensität und Effektivität stehen wahrscheinlich nicht in einem linearen Zusammenhang. Ist die Intensität zu niedrig, wird ein insuffizienter Lernstimulus gegeben. Ist sie zu hoch, so verhindern Einbussen bei der Motivation des Patienten einen optimalen Erfolg.

Die Frage der Intensität ist auch bei den Therapien ungeklärt, die **Anpassungsvorgänge auf Ebene des Rückenmarks** zu induzieren versuchen. In erster Linie wird hier das therapeutische Ziel verfolgt, die Entwicklung von Spastik zu verhindern oder eine bestehende spastische Tonuserhöhung zu mindern. Viele der **klassischen**

physiotherapeutischen Konzepte, wie **Bobath** (Bobath, 1976), **Perfetti** (Salvini and Perfetti, 1971) und andere, gehören zu dieser Kategorie. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Untersuchungen kann die Effektivität dieser Verfahren nicht beurteilt werden (Van Peppen et al., 2004). Die positiven Erfahrungen vieler Therapeuten rechtfertigen jedoch den Einsatz, solange das Gesamttherapieprogramm nicht auf konventionelle Techniken beschränkt bleibt.

Dass Interventionen auf Ebene des Rückenmarks wirksam sein können, zeigt die Applikation von **Baclofen** bei Spastik (Meythaler et al., 2001). Eine Effizienz nachzuweisen, ist für konventionelle Techniken jedoch schwierig, weil sie in sehr heterogener Form angewendet werden. Deshalb sind konventionelle Therapien mit den wissenschaftlichen Mitteln der evidenzbasierten Medizin schlecht fassbar. Ein Effektivitätsnachweis würde eine Kontrollgruppe voraussetzen, die dann keine Therapie erhalten sollte. Dies erscheint aus medizinischen und ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar.

Motorische Rehabilitation greift auch auf **Ebene der Muskulatur** an. Nach einem hemiparetischen Schlaganfall treten Veränderungen im Muskel auf, die eine Erholung limitieren und zudem das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (s. 6.4.6). Diese Veränderungen umfassen Atrophie und vermehrte Lipidanreicherung (Ryan et al., 2002), Veränderungen in der Verteilung der Muskelfaserphänotypen (De Deyne et al., 2004) und Veränderungen im Metabolismus, die zu Insulinresistenz und Diabetes beitragen (Hafer-Macko et al., 2005).

Aerobes Laufbandtraining scheint diese Veränderungen im Muskel positiv zu beeinflussen (Hafer-Macko et al., 2008). Verschiedene Krafttrainingsmethoden versuchen ebenfalls, positive Anpassungsvorgänge im Muskel zu induzieren. Eine systematische Metaanalyse von 21 Studien zur solchen Interventionen (Krafttraining, elektrische Stimulation, Biofeedback u.a.) zeigte positive Effekte auf Muskelkraft und Aktivität (Ada et al., 2006). Die Wirksamkeit war besser bei akuten als bei chronischen Patienten sowie bei mittelgradig im Vergleich zu schwer Betroffenen.

Injektionen von **Botulinumtoxin** zur Behandlung der Spastik greifen ebenfalls in die Muskelfunktion ein. Spastizität erschwert aktives Training und damit den Einsatz wirksamer rehabilitativer Verfahren. Eine randomisierte Studie zeigte die Effektivität von Botulinumtoxin für die Behandlung von Spastizität nach Schlaganfall (Brashear et al., 2002). Vier, sechs, acht und zwölf Wochen nach Injektion war der Muskeltonus

deutlich reduziert und die selbst-empfundene Behinderung geringer. Nach wie vor unbeantwortet ist die Frage, ob ein durch Butolinumtoxin ermöglichtes Trainingsverfahren das Wiederauftreten der Spastik – und damit die Notwendigkeit wiederholter Injektionen – verhindern kann.

Tabelle Biologische Zielstrukturen und Therapieregime

Zielstruktur im motorischen System	Mechanismus	Behandlungsstrategie
Gehirn	Neuroplastizität in kortikalen und subkortikalen Netzwerken	Repetitives, aufgabenorientiertes Training, <i>constraint induced movement therapy</i>
Rückenmark	Anpassungsvorgänge in spinalen Reflexkreisen um Spastizität und maladaptive Reflexe zu verhindern.	Klassische physiotherapeutische Konzepte (Bobath, sensorisches Feedback etc.)
Muskel	Rückbildung von Muskelatrophie und Veränderungen im Muskelfaser-Phänotyp, Reduktion des Muskeltonus	Repetitives Krafttraining, Ausdauertraining Botulinumtoxin-Injektionen
Lunge-Herz-Kreislauf	Fitness	Aerobes Ausdauertraining

6.4.3 Roboterassistiertes Training

Trainingroboter wurden ursprünglich mit dem Ziel entwickelt, den Physiotherapeuten zu entlasten. **Laufroboter** bewegen zum Beispiel die Beine von Querschnittsgelähmten – eine Aufgabe, die zwei Physiotherapeuten kontinuierlich beschäftigen würde. Inzwischen gibt es theoretische und erste praktische Hinweise, dass Roboter mehr können. Als **assistive Geräte** können sie so programmiert werden, dass sie den Patienten unterstützen, ein Bewegungsziel zu erreichen. Der Patient kann aber trotz Roboter die bestmögliche Bewegungsfähigkeit einbringen. Mit zunehmender Dauer des Trainings nimmt der Roboter seine Unterstützung zurück und überlässt die Be-

wegung dem Patienten. Die gegensätzliche Strategie wird verfolgt, wenn der Roboter die Bewegung des Patienten zufällig stört und damit erschwert, was Lernvorgänge fördern könnte. Welches Verfahren bessere Ergebnisse erzielt und in welcher Patientengruppe ist ungeklärt (Kwakkel et al., 2008).

Training mit Hilfe von Robotern kann auch repetitiv und aufgabenorientiert sein. So kombiniert die neueste Generation von Therapierobotern die Motorisierung von Bewegungen mit **virtueller Realität** zur Simulation von alltagsrelevanten Situationen (Nef et al., 2007). Als besonders hilfreich könnte sich der motivationssteigernde Effekt von Anwendungen mit virtueller Realität oder von Computerspielen in Verbindung mit Therapierobotern erweisen („**spielerische Rehabilitation**“).

6.4.4 Unterstützende Therapieverfahren

Grundlage für die Verbesserung der Bewegungsfähigkeit nach einem Schlaganfall scheinen Training und Übung zu sein. Mit Training können positive Anpassungsvorgänge im motorischen System induziert werden, die eine Funktionserholung ermöglichen. Therapieunterstützende Verfahren versuchen in Kombination mit Training diese Anpassungsvorgänge zu verstärken oder zu beschleunigen.

Kortikale Stimulation mittels **transkranieller magnetischer** (TMS) oder **elektrischer Stimulation** (tDCS) sind solche Verfahren, die sich in Zukunft als wirksam erweisen könnten. tDCS des primärmotorischen Kortex verbessert bei Schlaganfallpatienten die motorische Funktion des paretischen Armes (Hummel and Cohen, 2006). Ähnliches kann mit repetitiver TMS erreicht werden (Takeuchi et al., 2005). Beide Stimulationsverfahren erhöhen dabei die Erregbarkeit des motorischen Kortex über Modulation der glutamatergen und GABAergen Neurotransmission (Hummel and Cohen, 2006).

Bestimmte Pharmaka, zum Beispiel **Levodopa**, verändern ebenfalls die kortikale Exzitabilität (Hosp et al., 2009), was therapieunterstützende Effekte erklären könnte. In Kombination mit konventioneller Physiotherapie zeigte eine kleine randomisierte Studie, dass Levodopa im Vergleich zu Placebo die Erholung motorischer Funktionen nach hemiparetischem Schlaganfall beschleunigt und Verum-behandelte Patienten ein besseres funktionelles Niveau erreichen (Scheidtmann et al., 2001). Zu **Amphetaminen** gibt es ähnliche, teilweise jedoch widersprüchliche Ergebnisse. Eine Metaanalyse dieser Studien ergab einen kleinen positiven Effekt auf die motorische

Funktion, kam aber zu dem Schluss, dass die Datenlage für eindeutige Empfehlungen ungenügend ist (Martinsson et al., 2007).

6.4.5. Rehabilitation der Sprache

Logopädisches Training wird allgemein als wirksam für die Behandlung verschiedener Aphasieformen nach einem Schlaganfall angesehen, auch wenn klare Evidenz fehlt und ähnlich wie bei konventioneller Physiotherapie (s. 6.4.2) schwierig zu erreichen ist. Die Therapie muss auf die individuellen Defizite des Patienten abgestimmt sein. Eine Mindestintensität an Therapie muss erreicht werden, um einen Effekt zu erzielen. Diese **Mindestintensität** liegt bei 2-5 Stunden pro Woche, abhängig von Defizit, Individuum, Therapieform und Therapeut (Bakheit et al., 2007).

Eine besonders intensive Therapieform wurde von der CIMT (s. 6.4.2) abgeleitet. Wie bei der gelernten Nichtbenutzung der paretischen Extremität beruht die **Constraint induced language therapy** (CILT) auf der Beobachtung, dass aphasische Patienten andere Kommunikationsmittel als die Sprache verwenden und so ihre Restfunktion und Erholungsfähigkeit verlieren. Durch Unterdrückung anderer Kommunikationsmittel, zum Beispiel der Gestik, fördert die CILT die Benutzung des sprachlichen Ausdrucks (Pulvermuller et al., 2001). Wie bei der CIMT wird dies von einem Logopäden unterstützt. CILT über 10 Tage erwies sich als deutlich wirksamer als Standardtherapie (Pulvermuller et al., 2001). Grund für diese Überlegenheit könnte auch das intensive Training sein. Eine systematische Analyse von 10 Intensitäts- und CILT Studien lässt eine höhere Wirksamkeit intensiver (hohe Frequenz) und insgesamt kurz dauernder Therapie gegenüber weniger intensivem und länger durchgeführtem Training vermuten (Cherney et al., 2008). Limitierender Faktor bei intensivem Training ist die Motivation und die Aufmerksamkeit des Patienten.

Transkranielle elektrische Stimulation mittels tDCS könnte auch bei der Aphasiotherapie eine Wirksamkeit zeigen: tDCS verbessert das Benennen bei Patienten mit Aphasie nach Schlaganfall (Monti et al., 2008). Ebenso müssen weitere Studien durchgeführt werden, bevor die Wirksamkeit von Pharmaka zur Unterstützung des Trainingseffekts – nach positiven Pilotdaten zu Piracetam, Donepezil und Amphetaminen – beurteilt werden kann (Berthier et al., 2006; de Boissezon et al., 2007).

6.4.6 Rehabilitation und Sekundärprävention

Nicht nur, weil sie zeitlich zusammen fallen, sondern auch weil beide den dauerhaften ärztlichen Einsatz erfordern, sind Rehabilitation und Sekundärprävention eng verwoben. Patienten unterscheiden selten zwischen beiden Problemstellungen. Der Zusammenhang zwischen Rehabilitation und Sekundärprävention zeigt sich beispielsweise an der Inaktivität.

Merke: Führt der Schlaganfall zu Einschränkungen im Gehen oder zu Depression und Motivationsverlust, so werden die Patienten körperlich inaktiv. Dies führt zu **Dekonditionierung** und Verlust der kardiorespiratorischen Fitness. Sechs Monate nach einem Insult haben Schlaganfallpatienten im Schnitt eine Fitness, die kaum die Aktivitäten des täglichen Lebens zulässt.

Dekonditionierung fördert Adipositas und die Entwicklung des Diabetes mellitus. Beide sind Risikofaktoren für weitere Schlaganfälle und transitorisch-ischämische Attacken, die eine Behinderung verschlechtern. Deshalb führt die Einschränkung von Mobilität und Aktivität in einen **Teufelskreis**, aus dem der Schlaganfallpatient alleine nicht entfliehen kann. Fitnesstraining, zum Beispiel auf dem Laufband, könnte diesen Teufelskreis durchbrechen, da es an zwei Stellen angreift: 1) Gangtraining und Verbesserung der selbständigen Mobilität (Luft et al., 2008) und 2) Fitnesstraining und Reduktion von Körpergewicht und Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage (Ivey et al., 2007).

Fazit

Nachdem die Neurorehabilitation lange Zeit ein Bereich war, in dem es kaum Wirksamkeitsbelege für Behandlungsformen gab, die in der breiten Krankenversorgung eingesetzt wurden, schaffen moderne Neurorehabilitationsverfahren derzeit die Grundlage für evidenzbasierte Rehabilitationsstrategien, die an der Funktionsverbesserung und Alltagsrelevanz orientiert sind. Zahlreiche Fragen auf diesem Gebiet sind bislang unbeantwortet. So ist beispielsweise unklar, zu welchem Zeitpunkt eine Rehabilitationsbehandlung idealerweise beginnen sollte und welche Techniken (oder Kombinationen hiervon) zum Einsatz gelangen sollten. Auch die Frequenz und Inten-

sität der Rehabilitationsbehandlung ist weiterhin eine offene Frage. Zukünftige Untersuchungen müssen zur Klärung dieser Fragen beitragen.

Literatur

- Ada L, Dorsch S, Canning CG (2006) Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *Aust J Physiother* 52:241-248.
- Bakheit AM, Shaw S, Barrett L, Wood J, Carrington S, Griffiths S, Searle K, Koutsi F (2007) A prospective, randomized, parallel group, controlled study of the effect of intensity of speech and language therapy on early recovery from poststroke aphasia. *Clin Rehabil* 21:885-894.
- Berthier ML, Green C, Higuera C, Fernandez I, Hinojosa J, Martin MC (2006) A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. *Neurology* 67:1687-1689.
- Bobath B (1976) Abnorme Haltungsreflexe bei Gehirnschäden. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicheh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C, Cn BP-SSSG (2002) Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 347:395-400.
- Carmichael ST (2006) Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 59:735-742.
- Cherney LR, Patterson JP, Raymer A, Frymark T, Schooling T (2008) Evidence-based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint-induced language therapy for individuals with stroke-induced aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 51:1282-1299.
- de Boissezon X, Peran P, de Boysson C, Demonet JF (2007) Pharmacotherapy of aphasia: myth or reality? *Brain Lang* 102:114-125.
- De Deyne PG, Hafer-Macko CE, Ivey FM, Ryan AS, Macko RF (2004) Muscle molecular phenotype after stroke is associated with gait speed. *Muscle Nerve* 30:209-215.
- Farrell JF, Hoffman HB, Snyder JL, Giuliani CA, Bohannon RW (2007) Orthotic aided training of the paretic upper limb in chronic stroke: results of a phase 1 trial. *NeuroRehabilitation* 22:99-103.
- Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB (1998) Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study. *Stroke* 29:793-797.
- Hafer-Macko CE, Ryan AS, Ivey FM, Macko RF (2008) Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *J Rehabil Res Dev* 45:261-272.
- Hafer-Macko CE, Yu S, Ryan AS, Ivey FM, Macko RF (2005) Elevated tumor necrosis factor-alpha in skeletal muscle after stroke. *Stroke* 36:2021-2023.
- Higgins J, Salbach NM, Wood-Dauphinee S, Richards CL, Cote R, Mayo NE (2006) The effect of a task-oriented intervention on arm function in people with stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 20:296-310.
- Hosp JA, Molina-Luna K, Hertler B, Atiemo CO, Luft AR (2009) Dopaminergic Modulation of Motor Maps in Rat Motor Cortex: An In Vivo Study. *Neuroscience*.
- Hummel FC, Cohen LG (2006) Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol* 5:708-712.
- Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Goldberg AP, Macko RF (2007) Treadmill Aerobic Training Improves Glucose Tolerance and Indices of Insulin Sensitivity in Disabled Stroke Survivors. A Preliminary Report. *Stroke* published online.

- Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI (2008) Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 22:111-121.
- Luft AR, McCombe-Waller S, Whittall J, Forrester LW, Macko R, Sorkin JD, Schulz JB, Goldberg AP, Hanley DF (2004) Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Jama* 292:1853-1861.
- Luft AR, Macko RF, Forrester LW, Villagra F, Ivey F, Sorkin JD, Whittall J, McCombe-Waller S, Katzel L, Goldberg AP, Hanley DF (2008) Treadmill exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 39:3341-3350.
- Martinsson L, Hardemark H, Eksborg S (2007) Amphetamines for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002090.
- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN (2001) Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 32:2099-2109.
- Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Zago S, Priori A (2008) Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:451-453.
- Nef T, Mihelj M, Riener R (2007) ARMin: a robot for patient-cooperative arm therapy. *Med Biol Eng Comput* 45:887-900.
- Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P, Taub E (2001) Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 32:1621-1626.
- Ryan AS, Dobrovolsky CL, Smith GV, Silver KH, Macko RF (2002) Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 83:1703-1707.
- Salbach NM, Mayo NE, Robichaud-Ekstrand S, Hanley JA, Richards CL, Wood-Dauphinee S (2005) The effect of a task-oriented walking intervention on improving balance self-efficacy poststroke: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 53:576-582.
- Salvini GF, Perfetti CC (1971) [A new method of rehabilitation of the hand in hemiplegic patients. (Preliminary results)]. *Riv Neurobiol* 17:11-20.
- Schallert T, Fleming SM, Woodlee MT (2003) Should the injured and intact hemispheres be treated differently during the early phases of physical restorative therapy in experimental stroke or parkinsonism? *Phys Med Rehabil Clin N Am* 14:S27-46.
- Scheidtmann K, Fries W, Muller F, Koenig E (2001) Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 358:787-790.
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K (2005) Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36:2681-2686.
- Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J (2004) The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clin Rehabil* 18:833-862.
- Vearrier LA, Langan J, Shumway-Cook A, Woollacott M (2005) An intensive massed practice approach to retraining balance post-stroke. *Gait Posture* 22:154-163.
- Whittall J, McCombe WS, Silver KH, Macko RF (2000) Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke* 31:2390-2395.
- Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D (2006) Effect of constraint-induced movement therapy on upper

extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *Jama* 296:2095-2104.

Yang YR, Wang RY, Lin KH, Chu MY, Chan RC (2006) Task-oriented progressive resistance strength training improves muscle strength and functional performance in individuals with stroke. *Clin Rehabil* 20:860-870.